

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-203613

(43)Date of publication of application : 23.08.1988

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 62-035751

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing : 20.02.1987

(72)Inventor : NAKAGAWA AKIRA
HIRANO MUNEHIKO
YAMAGUCHI HISASHI
MUKAI KATSUYA
KUBOTA YUSUKE

(54) HYDROPHILIC PERCUTANEOUS ADMINISTRATION PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled safe preparation having excellent adaptability to skin, maintaining tack strength, improving stability of drug, etc., by adding a percutaneous absorption drug to a base containing a specific water-soluble high polymer, a crosslinking agent thereof and a polyhydric alcohol. **CONSTITUTION:** A percutaneous absorption drug is added to a base containing a water-soluble high polymer (preferably methylvinyl ether maleic anhydride copolymer, isobutylene maleic anhydride copolymer, etc.) which contains carboxyl group and/or hydroxyl group and is soluble in polyhydric alcohols, a crosslinking agent for the high polymer and a polyhydric alcohol. An epoxy group-containing compound or a polyvalent metallic compound is used as the crosslinking agent and the amount of the agent blended is 1W10pts.wt. based on 100pts.wt. high polymer. Glycerin or ethylene glycol is preferable as the polyhydric alcohol and the blending ratio of the alcohol and the high polymer is 10:1.2W2.5 (by weight).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-203613

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

J-6742-4C

S-6742-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)8月23日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 親水性経皮投与製剤

⑰ 特 願 昭62-35751

⑱ 出 願 昭62(1987)2月20日

⑲ 発 明 者 中 川 晃 佐賀県鳥栖市藤木町970の11
⑲ 発 明 者 平 野 宗 彦 佐賀県鳥栖市萱方町201の5
⑲ 発 明 者 山 口 久 佐賀県三養基郡中原町原古賀590の2
⑲ 発 明 者 迎 勝 也 佐賀県鳥栖市田代大官町833の1
⑲ 発 明 者 久 保 田 祐 輔 福岡県久留米市中央町14-6 いとやビル本店4-B
⑳ 出 願 人 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
㉑ 代 理 人 弁理士 伊 東 辰 雄 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

親水性経皮投与製剤

2. 特許請求の範囲

カルボキシル基および／またはヒドロキシル基を有し、かつ多価アルコールに可溶性の水溶性高分子と、その架橋剤および多価アルコールを含む基剤に、経皮吸収性薬物を含有してなることを特徴とする実質的に無水の親水性経皮投与製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は経皮吸収性薬物を含有する親水性経皮投与製剤に関するものである。

〔従来の技術〕

従来より、簡便なる薬物の経皮投与手段として、天然および合成ゴム系、アクリル系等に経皮吸収性薬物を含有させたテープ、プラスター剤、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸塩等の水溶性高分子と水を媒体として経皮吸収性薬物を含有させたバップ剤が汎用されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、これらのテープ、プラスター剤やバップ剤を用いた投与手段においては次のような問題点がある。

1) テープ、プラスター剤：

- a) 製造方法として熱、溶剤を用いるため、含有薬物、ゴム等の熱劣化の問題があり、また溶剤法の場合、産業公害等の問題がある。
- b) 粘着力が高いため、剥離時に毛を引っばったり、発赤、気触れ等の原因となりやすい。
- c) 油性基剤のため、皮膚呼吸が妨げられ、気触れ等の原因となる。

2) バップ剤：

- a) 粘着力が弱いため、皮膚への貼付のための補助手段が必要である。また、含水しているため粘着力の経時コントロールが困難である。
- b) 含水のため、加水分解等、薬物の安定保持に問題がある。
- c) 降散性の水を使用するために、微量含有薬物のドーズコントロールが困難である。

そこで、以下に示すような特性を満足し得る理想的な貼付剤の出現が望まれている。

1. 皮膚になじみの良い、生理的に安全な投与手段。

2. 適度な自着性があり、強すぎる粘着等により発生する気触れ等の物理的要因の排除。

3. 生産効率、コスト、公害等の面からの簡易な製造法によって得られる。

4. 水溶性高分子を使用し、かつ粘着力の維持、薬物の安定化、ドーズコントロールの保持。

本発明は上述の点に鑑み、これらの特性を具備する親水性経皮投与製剤を提供することを目的として、鋭意研究した結果、水の存在を排して構成し得る経皮投与製剤が、上記目的を達成することを知見し本発明を完成するに至った。

〔問題点を解決するための手段〕

すなわち本発明の親水性経皮投与製剤は、カルボキシル基および／またはヒドロキシル基を有し、かつ多価アルコールに可溶性の水溶性高分子と、その架橋剤および多価アルコールを含む基剤に、

リシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル等が挙げられる。また、他の架橋剤としては多価金属化合物であり、例えば水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、水酸化マグネシウム、硝酸カリウムアルミニウム等が挙げられる。

これら架橋剤の好ましい配合量は、水溶性高分子100重量部に対して0.1～30重量部、さらに好ましくは1～10重量部である。架橋剤の配合量がこの範囲を逸脱すると、凝集性、保型性が低下したり粘着がなくなり硬くなるという問題が生じる。

また、本発明に用いられる多価アルコールとしてはエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール等が挙げられ、中でも特にグリセリン、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコールが望ましい。

経皮吸収性薬物を含有してなることを特徴とするもので、実質的に無水の経皮投与製剤である。

本発明に用いられる水溶性高分子とは、その分子内にカルボキシル基および／またはヒドロキシル基を有し、かつ多価アルコールに可溶性のものであり、例えばメチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、イソブチレン-無水マレイン酸共重合体、カルボキシ変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、中でも特にメチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体等が望ましい。

この水溶性高分子の架橋剤としては、水溶性高分子のカルボキシル基、ヒドロキシル基等の官能基に作用し架橋不溶化させるもので、従来公知のものが使用できる。例えば分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物、具体的にはポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、グリセリントリグ

この多価アルコールと前記水溶性高分子との好ましい配合比（重量比）は10：0.5～5.0、さらに好ましくは10：1.2～2.5である。両者の配合比がこの範囲を逸脱すると、保形性、凝集力が低下したり、作漿性が低下するという問題が生じる。

本発明の親水性経皮投与製剤の基剤成分としては、上記の水溶性高分子、その架橋剤および多価アルコールからなる必須成分に加えて、従来公知の酸化防止剤、軟化剤、粘着付与剤、老化防止剤、無機充填剤等の配合剤が適宜適量配合される。

また、本発明で用いられる経皮吸収性薬物としては特に限定はなく、例えばサリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、メーメントール、カンフル、ハッカ油、ニコチン酸ベンジルエステル、イブプロフェン、ピロキシカム、ケトプロフェン、インドメタシン、スブプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナックナトリウム、フルルビプロフェン並びにこれらのエステル誘導体である皮膚刺激剤および鎮痛消炎剤、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタ

ゾン、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、古草酸ベタメタゾン、プレドニゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド等の副腎皮質ホルモン剤、アミノ安息香酸エチル、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等の局所麻酔剤、塩酸プロプラノロール、ピンドロール、塩酸カルテオロール、マレイン酸チモロール等の β -ブロッカー、ニトログリセリン、硝酸イソソルビット、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ジビリダモール等の冠血管拡張剤、プロカテロール、塩酸イソプロテレノール、テオフィリン等の気管支喘息治療剤、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸クレミゾール等の抗ヒスタミン剤、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ケトチフェン等の鎮咳去痰剤、クロニジン等の血圧降下剤、その他抗菌剤、プロスタグランディン類、ホルモン、生薬エキス等が挙げられ、これら薬効成分は1種または2種以上が適宜配合されて用いられる。

本発明の経皮投与製剤の支持体としては、例え

(商品名：イソバン、關クラレ製) 18重量部
グリセリン 82重量部
を60℃にてニーダー中、40分マトリックス混合し、次いで上記組成 100重量部に対して α -メントール 2.6重量部、ハッカ油 1.5重量部、 $d\alpha$ -カンフル 1.0重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてエチレングリコールジグリシジルエーテル 1.4重量部を添加混合した後、不織布に厚さ 500 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い所望の大きさに切断後、親水性経皮投与製剤(貼付剤)とした。

本貼付剤を貼付したところ、良好な清涼感が持続し、貼付中の剥がれもなく良く付着し、剥離時の毛の引っ張り、剥離後の発赤、気触れ等も皆無であった。

実施例 2

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体
(商品名：ガントレット、G. A. F. 社) 15重量部
グリセリン 85重量部

ばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシート、あるいはこれらの多孔体、発泡体、さらには紙、布、不織布等より選択される。

次に本発明の経皮投与製剤の製造法としては、従来実施されている方法でも良いが、その一例としてニーダー中で多価アルコールと水溶性高分子を混合して溶解させた後、含有薬物と架橋剤を添加して均一に分散させて、テープあるいはシートからなる支持体に直接展延するか、もしくは一旦剥離処理の施された紙、フィルム等に展延し、その後使用する支持体に圧着転写して製造することもできる。

[実施例]

以下、本発明を、実施例および試験例によってさらに詳しく述べる。

実施例 1

イソブチレン無水マレイン酸共重合体

を60℃にてニーダー中、30分間混合し、次いで上記組成 100重量部に対してサリチル酸メチル 2.5重量部、 α -メントール 2.5重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてエチレングリコールジグリシジルエーテル 1.3重量部を添加混合した後、不織布に厚さ 500 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い所望の大きさに切断し親水性経皮投与製剤(貼付剤)とした。

本貼付剤を貼付したところ、良好な清涼感が持続し、貼付中の剥がれもなくよく付着し、剥離時の毛の引っ張り、剥離後の発赤、気触れ等も皆無であった。

実施例 3

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体
(商品名：ガントレット、G. A. F. 社) 12重量部
1,3-ブチレングリコール 88重量部
を50℃にてニーダー中、40分間混合し、次いで上記組成 100重量部に対して、ケトプロフェン 2重量部を添加混合し、その後、架橋剤として水酸化

アルミニウム 1.0重量部を添加混合した後、不織布に厚さ 300 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い所望の大きさに切断し親水性経皮投与製剤とした。

実施例 4

イソブチレン無水マレイン酸共重合体

(商品名：イソバン、(株)クラレ製) 22重量部
グリセリン 78重量部
を55℃にてニーダー中、40分間混合し、次いで上記組成 100重量部に対してケトチフェン 5重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてグリセロールポリグリシジルエーテル 0.66 重量部を添加混合した後、ポリエステルフィルムに 200 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い所望の大きさに切断し親水性経皮投与製剤とした。

実施例 5

イソブチレン無水マレイン酸共重合体

(商品名：イソバン、(株)クラレ製) 14重量部
グリセリン 86重量部
を50℃にてニーダー中、35分間混合し、次いで上

14重量部
グリセリン 25重量部
水 61重量部

を50℃にてニーダー中、35分間混合し、ついで上記組成 100重量部に対してクロニジン 8重量部を添加混合し、その後架橋剤としてエチレングリコールジグリシジルエーテル 1.4重量部を添加混合した後、実施例 5と同様に処理した。

参考例 3

ポリアクリル酸ナトリウム 8重量部
カルボキシビニルポリマー 1.5重量部
グリセリン 20重量部
水 70.5重量部
を60℃にて混合、ついで上記組成 100重量部に対してクロニジン 8重量部を添加、その後架橋剤として水酸化アルミニウム 1.1重量部を添加混合した後、実施例 5と同様に処理した。

試験例 1 粘着力試験

タック試験機(ピクマタックテスター、(株)東洋精機製)を用い実施例 1～2の貼付剤と市販の消

炎鎮痛 100重量部に対してクロニジン 8重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてエチレングリコールジグリシジルエーテル 1.4重量部を添加混合した後、ポリエステルフィルムに厚さ 100 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い所望の大きさに切断し親水性経皮投与製剤とした。

参考例 1

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体
(商品名：ガントレット、G. A. F. 社)

15重量部
グリセリン 20重量部
水 65重量部

を60℃にてニーダー中、30分間混合し、ついで上記組成 100重量部に対してサリチル酸メチル 2.5重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてエチレングリコールジグリシジルエーテル 1.3重量部を添加混合した後、実施例 1と同様に処理した。

参考例 2

イソブチレン無水マレイン酸共重合体

(商品名：イソバン、(株)クラレ製)

炎鎮痛バップ剤(比較例 1：ゼラチン等水溶性高分子に含水させたもの)の粘着力を比較した。その結果を下記第 1 表に示した。

第 1 表

| 検 体 | 粘着力(g/cm ²) |
|-------|-------------------------|
| 実施例 1 | 140 |
| 実施例 2 | 165 |
| 比較例 1 | 15 |

第 1 表より、実施例 1～2の貼付剤は、比較例 1の市販のバップ剤に比較し、優れた粘着力を有することが明らかである。

試験例 2 皮膚刺激試験

30名の被験者に、実施例 1～2の貼付剤と市販消炎鎮痛テープ(比較例 2：合成ゴム系テープ)の 3種を用いて背部に48時間貼付、剥離後 1時間および24時間経過後の皮膚変化程度を観察し、皮膚刺激度を判定した。

その結果を第 2 表に示した。なお、皮膚刺激判定基準は下記の通りである。

変化なし : -
 微弱な発赤 : ±
 明瞭な発赤 : +
 重篤な気触 : ++

第 2 表

| 剥離後の 経過時間 | 判定 試験名 | H | + | ± | - | 合 計 (人) | 陽性率(%) | |
|--------------|-----------|---|---|---|----|------------|--------|------|
| | | | | | | | +以上 | ±以上 |
| 1時間 | 実施例1 | 0 | 0 | 1 | 29 | 30 | 0 | 3.3 |
| | 実施例2 | 0 | 0 | 0 | 30 | 30 | 0 | 0 |
| | 比較例2 | 3 | 3 | 6 | 18 | 30 | 20.0 | 40.0 |
| 24時間 | 実施例1 | 0 | 0 | 0 | 30 | 30 | 0 | 0 |
| | 実施例2 | 0 | 0 | 0 | 30 | 30 | 0 | 0 |
| | 比較例2 | 1 | 2 | 4 | 23 | 30 | 10.0 | 23.3 |

第2表より明らかなように、実施例1～2の貼付剤は、比較例2の市販の消炎鎮痛テープに比較し、著しく皮膚刺激の発現率が低く、極めて安全性の高い貼付剤としての有用性を十分に示すものである。

試験例3

(薬物安定性試験、ドーズコントロール試験)

実施例2、実施例5、参考例1、参考例2および

実施例2および5は、水を含む参考例1～3に比較して製造時の水の揮散および経時における水の影響により、ドーズコントロール率、薬物残存率とも非常に不安定なものであり、本発明の有用さを裏すけた。

[発明の効果]

以上のような本発明の親水性経皮投与製剤においては、下記のごとき効果を奏する。

1. 親水性基剤であるため、皮膚になじみ良く生理的に安全な投与手段である。
2. 適度な自着性のため、毛の引っ張り、角質の剥離等の物理的要因による、気触れ等の発生がない。
3. 生産効率、コスト、公害等の観点からも十分に満足できる製造法によって得られる。
4. 水溶性高分子を使用し、且つ水を使用していないために、粘着力の維持、薬物の安定化、ドーズコントロールが十分に図られる。

従って、本発明の親水性経皮投与製剤は広範な用途に使用できる。

び参考例3を用いて、薬物安定性試験、およびドーズコントロール試験を行なった。試験方法は次の通りである。

$$\text{薬物安定性試験} = \frac{60^\circ\text{C} \times 1\text{ヶ月後の薬物含量}}{\text{製造直後の薬物含量}} \times 100$$

を測定し薬物安定率で表わした。

$$\text{ドーズコントロール試験} = \frac{\text{製造直後の薬物含量}}{\text{含ませようとする薬物の理論量}} \times 100$$

を測定しドーズコントロール率で表わした。

その結果を第3表に示した。

第 3 表

| 測定項目 | | ドーズコントロール率 | 薬物残存率 |
|-------|----------|------------|-------|
| 検 体 | | | |
| 実施例 2 | サリチル酸メチル | 100 | 98.5 |
| | メントール | 100 | 99.8 |
| 実施例 5 | クロニジン | 100 | 99.7 |
| 参考例 1 | サリチル酸メチル | 128 | 65.0 |
| | メントール | 118 | 70.8 |
| 参考例 2 | クロニジン | 125 | 75.0 |
| 参考例 3 | クロニジン | 122 | 74.5 |

以上の結果より明らかなごとく、水を含まない

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和63年5月9日

特許庁長官 小 川 邦 夫 殿

1. 事件の表示

昭和62年 特 許 願 第35751号

2. 発明の名称

親水性経皮投与製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

名 称 久 光 製 薬 株 式 会 社

代表者 中 富 博 隆

4. 代 理 人 〒105

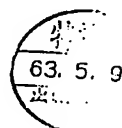
住 所 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号

虎ノ門電気ビル 電話(501)9370

氏 名 (6899) 弁理士 伊 東 辰 雄

5. 補正命令の日付

白発補正



6. 補正の対象

「明細書の発明の詳細な説明の欄」

7. 補正の内容

1. 明細書第5頁第8行の「水酸化マグネシウム、」の後に「ケイ酸アルミニウム、リン酸カルシウム、アルミン酸マグネシウム、アルミニウムグリシネート、ヒドロタルサイト、」を加入する。

2. 同書第5頁第12行の「硬くなるていう」を「硬くなるという」に訂正する。

3. 同書第12頁第8行の「親水性経皮投与製剤とした。」の次行に次の文章を加入する。

「実施例6

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体

(商品名: ガントレット、G. A. F社製) 20重量部
グリセリン 80重量部

を50℃にてニーダー中、30分間混合し、次いで上記組成100重量部に対してエストラジオール3重量部を添加混合し、その後、架橋剤として水酸化アルミナマグネシウム1.8重量部を添加混合した後、ポリエステルフィルム

に厚さ200 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い、所望の大きさに切断し、親水性経皮投与製剤とした。

実施例7

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体

(商品名: ガントレット、G. A. F社製) 15重量部
グリセリン 85重量部

を50℃にてニーダー中、30分間混合し、次いで上記組成100重量部に対して硝酸イソソルビット11.5重量部を添加混合し、その後、架橋剤としてヒドロタルサイト3重量部を添加混合した後、ポリエステルフィルムに厚さ150 μ になるように展延し、さらに離型紙で覆い、所望の大きさに切断し、親水性経皮投与製剤とした。」

4. 同書第17頁第5行の「裏ずけた。」を「裏付けるものである。」に訂正する。